

10/519166

DT05 Rec'd PCT/PCTO 23 DEC 2004

PATENT

Docket No.: 1169-032

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of

Marie-Line ABOU CHACRA-VERNET et al.

U.S. Patent Application No. *Unassigned as yet*

Filed: *herewith*

For: SOLID PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING A LIPOPHILIC ACTIVE PRINCIPLE AND PREPARATION METHOD THEREOF

CLAIM OF PRIORITY

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Dear Sir:

In accordance with the provisions of 35 U.S.C. 120, Applicants hereby claim the priority of *France PCT/FR2003/001933 filed June 24, 2003*, and under 35 U.S.C. 119, Applicants hereby claim the priority of *France Patent Application No. 02/07831 filed June 25, 2002*

Respectfully submitted,

LOWE HAUPTMAN GILMAN & BERNER, LLP



William E. Beaumont
Registration No. 30,996

1700 Diagonal Road, Suite 310
Alexandria, Virginia 22314
(703) 684-1111 WEB/sj
Facsimile: (703) 518-5499
Date: December 23, 2004

10/519166
PCT/FR03/01933REGD 08 SEP 2003
WIPO POT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 26 JUIN 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

**INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE**

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354°02

 REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 1/2


Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 G W / 010801

REMISE DES PIÈCES	Réervé à l'INPI
DATE	25 JUIN 2002
LEU	75 INPI PARIS
N° D'ENREGISTREMENT	0207831
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	25 JUIN 2002
DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI	
Vos références pour ce dossier (facultatif) SGimF1066/10FR	

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

 CABINET ORES
6, Avenue de Messine
75008 PARIS

Confirmation d'un dépôt par télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE	
Demande de brevet <input type="checkbox"/> Demande de certificat d'utilité	
Demande divisionnaire <i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>	
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>	

 N° attribué par l'INPI à la télécopie
Cochez l'une des 4 cases suivantes

<input checked="" type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

 Date

 Date

 Date

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)	
COMPOSITION PHARMACEUTIQUE SOLIDE CONTENANT UN PRINCIPE ACTIF LIOPHILE, SON PROCEDE DE PRÉPARATION.	

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE	
Pays ou organisation Date <input type="text"/> N°	
Pays ou organisation Date <input type="text"/> N°	
Pays ou organisation Date <input type="text"/> N°	

 S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)	
<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale Prénoms Forme juridique N° SIREN Code APE-NAF	
Domicile ou siège	Rue Code postal et ville
NICE PREMIER - ARENAS 455 Promenade des Anglais	
Code postal et ville <input type="text"/> 06200	
Pays Nationalité N° de téléphone (facultatif) Adresse électronique (facultatif)	

 S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

 Remplir impérativement la 2^{me} page

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

REMISE DES PIÈCES	Réervé à l'INPI
DATE	25 JUIN 2002
LIEU	75 INPI PARIS
N° D'ENREGISTREMENT	0207831
NATIONAL ATTRIBUE PAR L'INPI	

DB 540 R/W / 010601

Vos références pour ce dossier : (facultatif)		SGimF1066/10FR
6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)		
Nom		GOULARD
Prénom		Sophie
Cabinet ou Société		CABINET ORES
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	6, avenue de Messine
	Code postal et ville	7 5 0 , 0 8
	Pays	PARIS
N° de téléphone (facultatif)		01 45 62 75 00
N° de télécopie (facultatif)		01 45 62 04 86
Adresse électronique (facultatif)		ores@cabinet-ores.com
7 INVENTEUR (S)		
Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques		
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)
8 RAPPORT DE RECHERCHE		
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		
		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenu antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG <u> </u>
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI
Sophie GOULARD N°02-0503		 M. ROCHE

La présente Invention se rapporte à une composition pharmaceutique solide, destinée à une administration par voie orale, comprenant au sein d'une seule et même phase, un principe actif lipophile, un agent tensioactif, un polymère cationique insoluble dans l'eau à pH neutre ou alcalin et un acide minéral ou organique, ainsi 5 qu'à son procédé de préparation.

Une telle composition permet en particulier de conférer à ce type de principe actif, lorsqu'il est absorbé par la voie orale, une biodisponibilité significativement améliorée du fait d'une dissolution favorisée en milieu aqueux.

Il existe un grand nombre de principes actifs lipophiles présentant 10 une faible hydrosolubilité et dont la formulation, pour une administration par la voie orale, pose un certain nombre de problèmes majeurs, notamment en termes de biodisponibilité.

Parmi ces principes actifs lipophiles figurent notamment la famille 15 des hypolipidémiants à laquelle appartiennent en particulier les fibrates tels que le fénofibrate (DCI).

Le fénofibrate a été mis sur le marché pour la première fois en France en 1975, sous la forme de gélules dosées à 100 mg de principe actif (Lipanthyl® 100) et avec une posologie de 3 ou 4 gélules par jour à prendre en cours des différents repas, correspondant donc à une administration quotidienne de 300 à 20 400 mg de principe actif. Cette spécialité pharmaceutique est toujours commercialisée à ce jour en France mais sous le nom Sécalip® 100.

Depuis cette première mise sur le marché, les formulateurs n'ont pas cessé de chercher à améliorer la formulation des principes actifs lipophiles et en particulier celle du fénofibrate.

En 1986, un deuxième dosage, destiné à offrir aux patients ne nécessitant que 300 mg de fénofibrate par jour une meilleure observance thérapeutique, a été commercialisé sous la forme de gélules renfermant 300 mg de principe actif (Lipanthyl® 300), la posologie étant alors d'une seule gélule par jour. Une telle posologie est rendue possible par la longue durée d'action du fénofibrate 30 dont la demi-vie d'élimination est, en effet, d'environ 20 heures. Cette spécialité pharmaceutique est toujours disponible en France, mais sous le nom Sécalip® 300.

Toutefois, cette forme galénique conduit à une faible biodisponibilité du principe actif (Desager *et al.*, J. Clin. Pharmacol., 1978, 26, 570-574 ; Weil *et al.*, Drug Metabolism, 1980, 18, 115-120) ; Strolin Benedetti *et al.*, (Acta Pharmacol. Toxicol, 1986, 59, suppl. 5, 1967). En effet, du fait de sa faible 5 hydrosolubilité, le fénofibrate, et de façon plus générale, les principes actifs lipophiles, très peu solubles, voire insolubles dans l'eau, sont mal absorbés au niveau du tube digestif et présentent par conséquent une biodisponibilité incomplète.

Pour améliorer la dissolution du fénofibrate et sa biodisponibilité et réduire ainsi la dose devant être administrée, la demande de brevet FR-A-2 627 696 10 propose notamment une composition pharmaceutique dans laquelle le fénofibrate est utilisé sous la forme d'une poudre co-micronisée avec un tensioactif solide, par exemple du laurylsulfate de sodium. La poudre de fénofibrate co-micronisée ainsi obtenue est mélangée avec des excipients classiques tels que le lactose, l'amidon, la polyvinylpyrrolidone (PVP) et le stéarate de magnésium puis mise en gélule.

15 Ce brevet enseigne en particulier que la co-micronisation du fénofibrate avec un tensioactif solide permet d'améliorer la biodisponibilité du fénofibrate de façon significativement plus importante que l'amélioration que l'on obtiendrait soit par addition d'un agent tensioactif, soit en micronisant uniquement le fénofibrate, soit encore en mélangeant intimement le fénofibrate et le tensioactif 20 micronisés séparément. Ce procédé conduit à une nouvelle forme galénique où le produit actif, co-micronisé avec un tensioactif solide, présente une dissolution du fénofibrate améliorée, donc une biodisponibilité augmentée, ce qui permet, à efficacité égale, une diminution de la dose quotidienne de médicament : respectivement 67 mg (Lipanthyl® 67 M ou Tricor®) et 200 mg (Lipanthyl® 200 M ou Tricor®) au lieu de 25 100 mg et 300 mg. Ainsi le patient a pu disposer d'une forme galénique ne nécessitant qu'une seule prise par jour qui produit un effet identique à celui obtenu à l'aide de prises multiples. Cependant, le procédé de préparation selon ce brevet n'est pas totalement satisfaisant dans la mesure où il ne conduit pas à une dissolution et à une biodisponibilité complète du principe actif.

30 La demande de brevet EP 0 793 958 décrit un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique mettant en œuvre du fénofibrate, un agent tensioactif et de la PVP. Selon ce document, les particules de fénofibrate sont

mélangées avec une solution de PVP. Le mélange obtenu est ensuite granulé avec une solution de un ou plusieurs tensioactifs. Le granulé ainsi produit est alors séché.

La demande de brevet FR-A-2 783 421 montre que l'on peut aussi améliorer la biodisponibilité du fénofibrate à l'aide d'un procédé de préparation 5 consistant à procéder à la micronisation du fénofibrate, puis à sa granulation en présence d'un milieu liquide comprenant un agent tensioactif, de l'eau et un alcool hydromiscible et enfin à sécher le granulé ainsi obtenu.

Selon la demande de brevet EP 1 048 295, la dissolution d'une composition de ce principe actif peut également être améliorée lorsque l'on réalise la 10 co-micronisation du fénofibrate avec un excipient solide autre qu'un agent tensioactif, tel que le lactose, la cellulose microcristalline ou l'amidon.

De même, la demande internationale WO 02/11699 décrit une formulation galénique comprenant du fénofibrate micronisé, intimement mélangé à des excipients inertes tels que le lactose et la cellulose microcristalline dont la taille 15 des particules (inférieure à 50 µm) est sélectionnée de sorte à éviter l'agrégation des particules de fénofibrate et à optimiser leur dispersion. Ainsi, la dissolution du fénofibrate est améliorée et la biodisponibilité de la composition ainsi préparée est supérieure à celle de la spécialité pharmaceutique Tricor® dosée à 200 mg et 67 mg. Toutefois, la dissolution du fénofibrate à 30 minutes n'est pas proche de 100 %.

20 Le brevet US 6,180,138 décrit un procédé de préparation d'une formule solide d'agent de régulation des lipides incluant le fénofibrate dont les caractéristiques de dissolution et d'absorption sont améliorées. Le procédé décrit dans ce brevet consiste en un mélange de fénofibrate co-micronisé avec éventuellement un ou plusieurs excipients tels que le lactose que l'on met en suspension dans une 25 solution de tensioactif. Un électrolyte du type chlorure de sodium peut être ajouté à la solution de tensioactif de manière à éviter l'agglomération des particules de fénofibrate par force électrostatique. La suspension est ensuite séchée par atomisation ou en lit d'air fluidisé (LAF) et optionnellement granulée et mise sous forme de gélule ou de comprimé.

30 Le brevet US 6,368,622 se rapporte à un autre procédé de préparation d'une formule solide de fénofibrate consistant à fondre et à mélanger du fénofibrate et un tensioactif avec éventuellement un autre excipient. Le mélange

congelé, broyé et réduit en poudre ou petits granulés est ensuite mis en gélules. Ce procédé permet d'obtenir de très petites particules de fénofibrate de manière à augmenter la surface spécifique et donc la dissolution. Les résultats de dissolution montrent une équivalence entre les compositions pharmaceutiques obtenues selon le 5 procédé dans ce brevet et la spécialité Lipanthyl® 67 M.

Le brevet US 6,368,620 concerne un procédé de préparation d'une formulation galénique comprenant un agent de régulation du métabolisme lipidique incluant le fénofibrate, dissout dans du CO₂ supercritique et dont la solution est pulvérisée à travers une buse pour former de petites particules (nanoparticules ou 10 nanocristaux) facilement dissoutes. L'ajout d'un agent de revêtement de surface, avant ou après l'étape de formation des nanoparticules, permet d'éviter l'agglomération des particules entre elles. Une suspension est ensuite formée pour collecter les particules et les sécher. La dissolution des formulations galéniques des nanoparticules ou nanocristaux ainsi générées est comparée à celle du Lipanthyl®.

15 Une autre méthode pour améliorer la dissolution du fénofibrate est décrite dans la demande de brevet EP 0 904 781. Il s'agit d'un procédé de préparation de granulés de fénofibrate, à partir d'une dispersion solide, lequel procédé comprend le mélange d'un agent désintégrant solide avec du fénofibrate fondu, le refroidissement et la solidification du mélange et la production de granulés par 20 tamisage. Les désintégrants utilisés sont des polymères tels que l'amidon, la croscarmellose sodique, le glycolate d'amidon sodique et la PVP réticulée (crospovidone). Le granulé est ensuite introduit dans les compositions pharmaceutiques. Cependant, un désintégrant comme la crospovidone ne se dissout pas uniformément dans le fénofibrate fondu et présente des problèmes de 25 compatibilité de phases. Ces phénomènes ont été mis en évidence par Sheu, M T *et al.*, Int. J. Pharm 1994, 103 (2), 137-146 en utilisant des mesures calorimétriques différentes. Ces derniers ont aussi découvert que le fénofibrate est incompatible avec la PVP. Ainsi, la préparation de mélanges de matière pharmaceutique par fusion suivie d'une solidification conduit à une répartition et à une composition non uniforme 30 dans le granulé final pouvant entraîner des effets indésirables sur la biodisponibilité du principe actif. De plus, le procédé de "co-fusion" nécessite l'utilisation d'équipements spécifiques.

La demande de brevet FR-A-2 722 984 décrit une dispersion solide de principes actifs assurant une meilleure solubilité dans les milieux aqueux et une meilleure résorption dans le tube digestif. La dispersion solide est préparée en dissolvant le principe actif dans un solvant organique volatil contenant un polymère très hydrophile tel qu'un amide cyclique, et éventuellement un tensioactif puis en évaporant à sec la solution organique. Le co-précipité du principe actif et du polymère ainsi formé est ensuite broyé, tamisé et dilué avec un excipient ou un véhicule pharmaceutiquement acceptable, ou bien utilisé tel quel. Il s'agit d'une composition comprenant un tensioactif, un principe actif dispersé dans un excipient hydrophile du type pyrrolidone.

La demande internationale WO 00/72829 décrit une composition pharmaceutique comprenant un agent de régulation lipidique incluant le fénofibrate et un excipient. Dans cette composition pharmaceutique, le fénofibrate et ledit excipient, par exemple l'acide succinique ou le polyéthylèneglycol (PEG) forment un mélange eutectique. Toutefois, ces dispersions solides ne présentent pas un profil de dissolution proche de 100 % et demandent des équipements spécifiques pour leur préparation.

La demande de brevet FR-A-2 758 459 décrit une composition pharmaceutique solide de fénofibrate ayant une biodisponibilité élevée ainsi que son procédé de préparation. Ce document décrit en particulier une composition de fénofibrate à libération immédiate comprenant un support inerte hydrosoluble enrobé d'une couche de fénofibrate micronisé dont la taille de particules est de moins de 20 µm, d'un polymère hydrophile tel que la PVP et éventuellement d'un agent tensioactif. Le microgranule comprend ensuite une phase externe ou un enrobage externe supplémentaire tel que par exemple de la PVP réticulée. La composition ainsi préparée montre une augmentation significative de la dissolution du fénofibrate. Même si l'augmentation du taux de dissolution *in vitro* ne signifie pas directement une augmentation de biodisponibilité *in vivo*, l'enseignement de ce document réside dans l'utilisation d'un polymère hydrophile et d'un support inerte hydrosoluble permettant d'organiser les particules de fénofibrate autour d'un support de manière à offrir au milieu de dissolution une plus grande surface spécifique. Dans ce cas de figure les profils de dissolution sont proches de 100 % puisque l'on obtient la dissolution suivante pour le comprimé à libération modifiée, dosé à 160 mg : 83 % de fénofibrate

dissous en 15 minutes et 96 % en 30 minutes contre respectivement 16,5 % et 55 % pour le Lipanthyl® 200 M. Cette nouvelle composition pharmaceutique est actuellement commercialisée en France sous le nom Lipanthyl® 160 mg. Cependant, le procédé de mise en œuvre est complexe, coûteux et demande des équipements spécifiques.

Il existe donc un besoin pour améliorer la dissolution et la biodisponibilité des principes lipophiles, très peu solubles, voire insolubles dans l'eau, et en particulier, celle des hypolipidémiants tels que le fénofibrate, sous forme solide, afin d'atteindre dans des temps très courts un niveau proche de 100 %, en tout cas supérieur à 80 % en 30 minutes, sans avoir recours à des procédés complexes et coûteux comme par exemple la réalisation de microgranules hydrosolubles ou de dispersions solides.

La demanderesse a mis en évidence de façon surprenante qu'il est possible de résoudre ce problème grâce à une composition pharmaceutique solide monophasique comprenant un principe actif lipophile, solide et micronisé, un agent tensioactif, un polymère cationique insoluble dans l'eau à pH supérieur ou égal à 5, par exemple de type polyméthacrylate, et un acide organique ou minéral.

La présente Invention concerne aussi le procédé de préparation d'une telle composition.

On connaît des compositions pharmaceutiques à base de principes actifs lipophiles comprenant des polyméthacrylates. Ces formulations sont généralement utilisées pour retarder ou contrôler la libération du principe actif dans l'organisme.

La demande internationale WO 82/01649 décrit une formulation de microgranules à base de fénofibrate comprenant un noyau neutre constitué d'amidon et de saccharose. Le noyau neutre est recouvert d'une solution de fénofibrate avec éventuellement un ou plusieurs excipients et d'une seconde couche microporeuse constituée d'un polymère compatible avec une administration orale, notamment la gomme arabique, les éthers et esters de cellulose, les polyméthacrylates, etc... Cette formulation permet de réaliser un médicament ayant un effet retard contrôlé par le mélange de granules ayant différentes vitesses de libération de fénofibrate. Par

exemple, les granules neutres non enrobés de polymère permettent d'obtenir une concentration prédéterminée en fénofibrate.

La demande de brevet FR-A-2 602 423 se rapporte à une composition pharmaceutique comprenant des granules de fénofibrate à libération contrôlée. Chaque granule est constitué d'un noyau inerte, d'une couche de fénofibrate et d'une couche de protection à base de polymères méthacryliques, de PVP, de dérivés de la cellulose ou de polyéthylènes glycols. Dans la couche de base, le fénofibrate est présent sous forme de particules microcristallines de dimension inférieure ou égale à 50 microns (μm). L'utilisation de tels cristaux permet d'obtenir une absorption régulière du fénofibrate contrairement à celle qui est obtenue en suivant l'enseignement de la demande internationale WO 82/01649.

La demande internationale WO 96/36318 se rapporte à une forme pharmaceutique à 3 phases, à libération constante et lente d'un ingrédient actif amorphe pour une administration quotidienne unique. La première phase consiste en un noyau contenant en particulier du fénofibrate amorphe, de la PVP, un éther de cellulose comme excipient et inhibiteur de cristallisation, et un agent tensioactif qui améliore la solubilisation et l'absorption du principe actif amorphe dans le tractus gastro-intestinal. La seconde phase contient un éther de cellulose et un mélange de mono-, di- et triglycérides pour modifier la cinétique de libération du principe actif. La troisième phase est constituée d'un film enrobant faiblement soluble constitué de polymère gastro-résistant, notamment l'Eudragit® L100-55 qui est un copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (polymère non-cationique).

La demande de brevet FR-A-2 772 615 concerne un comprimé multicoche (bi-couche) pour la libération instantanée puis prolongée de substances actives comprenant au moins deux couches superposées. La première couche permet la libération immédiate du principe actif. La deuxième couche est constituée d'une matrice polymérique poreuse inerte, non biodégradable dans laquelle est dispersée une seconde substance active, pouvant être identique à celle présente dans la première couche. Les substances actives peuvent être notamment hypolipidémiants et la matrice polymérique est par exemple un copolymère non cationique d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle ou bien un copolymère cationique tel qu'un copolymère de méthacrylate d'éthylammonium et de méthacrylate d'éthyle (Eudragit® RL, RS, L).

Cette seconde couche matricielle est responsable de la libération contrôlée du principe actif.

Enfin, la demande internationale WO 00/72825 traite d'une formulation solide comprenant du fénofibrate ou une statine dispersé dans un polymère hydrophile amorphe. Le fénofibrate est présent dans la formulation sous forme métastable amorphe. Parmi les polymères amorphes sont désignés, entre autres, les polyméthacrylates de la marque Eudragit®. Selon ce document, l'amélioration de la dissolution est espérée car les principes actifs et les polyméthacrylates se présentent sous une forme amorphe. Toutefois, rien ne démontre une amélioration de la dissolution telle qu'elle est annoncée par les auteurs, d'autant plus que les résultats rapportés démontrent une perte de biodisponibilité et un effet retard.

L'ensemble de ces documents démontre que les polymères de type Eudragit® sont généralement utilisés comme film d'enrobage afin de retarder la libération d'un principe actif. Ainsi, les valeurs de dissolution ne peuvent être supérieures à 80 % en 30 minutes.

Selon Lehmann K. *et al.*, "Acrylic polymers: A review of pharmaceutical applications", STP Pharma Sciences, 1997, 403-437, les polymères ou copolymères polyméthacryliques, notamment les polymères de type Eudragit® peuvent être utilisés dans les formes pharmaceutiques pour agir sur la libération de principes actifs dans le tractus gastro-intestinal de manière :

- soit immédiate,
- soit retardée ("lag-time"),
- soit prolongée.

Les principaux polymères acryliques sont les carbomères (Carbopol®), les copolymères de chlorure de triméthyl ammonioéthyl/méthacrylate (Eudragit® RS/RL), d'acide méthacrylique/méthylméthacrylate (Eudragit® L100, S100, L100-55), de poly(diméthylaminoéthyl)méthacrylate, de méthylméthacrylate et de butylméthacrylate (Eudragit® E100).

Selon la demande de brevet EP 0 436 370, on peut préparer des formulations à libération "pulsée" caractérisées par une période de latence ou "lag-time" comprenant un noyau de principe actif et un acide organique, en particulier l'acide succinique, et un film d'enrobage à base d'Eudragit® RS ou RL ayant un

groupe ammonium quaternaire. Le film d'enrobage étant légèrement perméable à l'eau, la substance pharmaceutique n'est dissoute ou libérée qu'au bout d'une durée prédéterminée (fonction de l'épaisseur de l'enrobage) mais lorsque le suc digestif a pénétré graduellement dans la préparation et ainsi dissous l'acide organique, la perméabilité du polymère en est augmentée, d'où une dissolution et une libération rapides du principe actif. Le mécanisme probable d'un tel schéma unique de dissolution et de libération du principe actif pourrait s'expliquer par le fait que l'acide organique dissous réagit avec le groupement éthyltriéthylammonium contenu dans le film d'enrobage formé par la dispersion aqueuse et qu'ainsi le polymère très légèrement perméable à l'eau est transformé en un polymère perméable à l'eau.

Les polymères de type Eudragit® comportant un groupe amine tertiaire, en particulier l'Eudragit® E, sont principalement utilisés comme film d'enrobage des formes pharmaceutiques finales pour en masquer le goût. Ces films sont insolubles dans des conditions de pH quasi neutre (pH 5 à 7) du milieu buccal, mais sont très solubles dans un environnement acide comme l'estomac. Ils se dissolvent rapidement à pH inférieur à 5 grâce à une concentration importante des groupes amines tertiaires du monomère N-N-diméthylaminoéthylméthacrylate (50% en poids du polymère). Par contre, ce polymère gonfle à un pH supérieur à 5 à cause des groupes amines très hydrophobes. Ce polymère peut aussi être utilisé dans les formulations à libération lente. En effet, selon Lis P. *et al.*, Drug. Dev. Ind. Pharm., 1989, 15, 1999-2016, quand l'Eudragit® E recouvre des granulés de théophylline, la cinétique de libération est d'ordre zéro.

Dans de rares cas, l'Eudragit® E peut fournir des formes galéniques à libération immédiate. Selon Suzuki H., *et al.*, Chem. Pharm. Bull., 1996, 44, 364-371, le chlorhydrate de bénidipine, qui est un antagoniste calcique, est légèrement soluble dans un acide faible, si bien que sa biodisponibilité est influencée par la variabilité de l'acidité gastrique des patients. Par contre, la molécule est peu soluble dans les solvants organiques généralement utilisés dans les préparations de dispersions solides. Selon le solvant utilisé, les auteurs ont montré que l'Eudragit® E était capable de solubiliser le chlorhydrate de bénidipine grâce à des interactions moléculaires entre le principe actif et le film. Ainsi, des dispersions solides de bénidipine ont pu être préparées et ont montré un taux de dissolution amélioré (pH 6). Toutefois, la

bénidipine sous forme de chlorhydrate est une espèce ionisée qui ne se comporte pas comme le fénofibrate. Le fénofibrate n'étant pas un sel, il n'y a pas d'interaction ionique directe possible avec le film d'Eudragit®.

Ainsi, la présente Invention a pour objet une composition pharmaceutique solide, destinée à l'administration par voie orale, caractérisée par le fait qu'elle contient au sein d'une seule et même phase (phase interne) :

- 5 - au moins un principe actif lipophile solide et micronisé,
- au moins un agent tensioactif,
- au moins un polymère cationique insoluble dans l'eau à pH 10 supérieur ou égal à 5, et
- au moins un acide organique ou minéral.

Une telle composition pharmaceutique ne se présente pas sous forme de comprimé multicouche mais sous la forme d'une composition homogène constituée d'une seule phase au sein de laquelle tous les ingrédients décrits ci-dessus sont intimement mélangés. De plus, le polymère cationique insoluble ne confère pas d'effet retard à la composition pharmaceutique.

15 Selon la présente Invention, le terme "principe actif lipophile" recouvre toute substance lipophile très peu soluble, voire insoluble dans l'eau présentant une activité pharmacologique, thérapeutique etc...

20 Par "très peu soluble" dans l'eau, on entend selon l'Invention, une solubilité inférieure ou égale à 0,1 mg/ml ou un coefficient de partage (P) octanol/eau, exprimé par le $\log P$, supérieur à 2 et de préférence supérieur ou égal à 4. En effet, la lipophilie d'un principe actif (PA) peut être déterminée en fonction de son coefficient de partage (P) entre l'octanol et l'eau qui correspond au rapport concentration du PA 25 dans l'octanol (C_{Oct})/concentration du PA dans l'eau (C_{Eau}). Lorsque le rapport P est supérieur à 1, cela signifie que C_{Oct} est supérieure à C_{Eau} et que par conséquent le PA est lipophile ($\log P > 0$). On peut donc en déduire que plus le $\log P$ d'un PA est élevé et plus celui-ci présente un caractère lipophile prononcé. Ces principes actifs se retrouvent en pratique dans les classes 2 et 4 de la classification biopharmaceutique 30 proposée en 1995 par Amidon *et al.*, Pharm. Res., 1995, 12, 413-420.

Ces principes actifs lipophiles peuvent notamment être choisis parmi les hypolipidémiants, les hormones stéroïdiennes, les antifongiques, les rétinoïdes, les

anti-inflammatoires stéroïdiens, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (A.I.N.S.), les anti-rétroviraux, les inhibiteurs de protéases ("navirs"), les antiacides, les inhibiteurs de la pompe à protons, les antiémétiques, les vitamines liposolubles, les médicaments du système cardiovasculaire, les antiagrégants plaquettaires, les anticancéreux, 5 certains extraits végétaux et leurs principes actifs isolés ou dérivés, les immunosuppresseurs, les médicaments du système nerveux central, les antimigraineux, les antibiotiques et les antiparasitaires.

10 Parmi les hypolipidémiants, on peut notamment citer les fibrates comme le 1-méthyléthyl ester de l'acide 2-(4-(4-chlorobenzoyl)phénoxy)-2-méthylpropanoïque également dénommé fénofibrate et les produits apparentés de la classe des fibrates tels que le bézafibrate, le ciprofibrate et le gemfibrozil.

15 On peut également citer, parmi les autres hypolipidémiants, les bisthioéthers, dont le probucol et le tiadénol, la classe des inhibiteurs de la HMG Co-A réductase (statines) tels que par exemple la simvastatine, la mévastatine, la lovastatine, l'atorvastatine, la pravastatine, la fluvastatine, la cerivastatine, ainsi que la classe des inhibiteurs de l'ACAT tels que le mélinamide et ses analogues structuraux.

20 A titre d'hormones stéroïdiennes, on peut notamment citer les œstrogènes dérivés et esters de l'estradiol, la progestérone, le danazol, la testostérone et les esters et dérivés de testostérone. On peut également citer les anti-androgènes dont le flutamide, la nilutamide ; les inhibiteurs de la 5 α -réductase, les inhibiteurs compétitifs de la testostérone tels que le finastéride ; les dérivés de la quinazoline tels que l'alfuzosine ; les agonistes/antagonistes non stéroïdiens des récepteurs œstrogéniques tels que le tamoxifène et le raloxifène.

25 Parmi les antifongiques, on peut notamment citer les antifongiques azolés (conazoles) dont l'itraconazole, le miconazole, le kéroconazole et le fluconazole, ainsi que la griséofulvine, l'amphotéricine B et la terbinafine.

30 Parmi les rétinoïdes, on peut citer, en premier lieu, les rétinoïdes dérivés de la vitamine A comme la trétinoïne, encore connue sous le nom d'acide tout-trans rétinoïque ou d'acide tout-trans vitamine A, l'isotrétinoïne qui correspond à l'isomère 13-cis de la trétinoïne, et qui, de ce fait, est également appelée acide 13-cis rétinoïque ou acide 13-cis vitamine A, l'acide 9-cis rétinoïque ou acide 9-cis vitamine A, l'acitrétine, l'étrétinate, mais également les rétinoïdes acétyléniques comme le

tazarotène, les rétinoïdes dérivés du naphtalène comme le lonapalène et l'acide 2-(5,6,+,8-tétrahydrométhyl-2-anthryl)-4-thiophénocarboxylique, et les rétinoïdes à cycle adamantyle tels que l'adapalène, l'acide 6-[3-(1-adamantyl)-4-hydroxyphényl]-2-naphtoïque et l'acide 4-[3-(1-adamantyl)-4-méthoxybenzamido]-benzoïque et leurs esters.

5 A titre d'anti-inflammatoires stéroïdiens, on peut notamment citer les glucocorticoïdes tels que la prednisolone, la cortisone, ses esters et dérivés.

A titre d'A.I.N.S., on peut notamment citer l'acide méfénamique, le naproxène, le nabumétone, l'ibuprofène et les inhibiteurs de la COX-2 tels que le 10 celecoxib, le rofecoxib, le parecoxib et le valdecoxib.

Les antirétroviraux et les inhibiteurs des protéases sont des composés très peu solubles dans l'eau, dont les coefficients de partage peuvent être calculés ou déterminés par voie analytique, parmi lesquels on peut citer l'amprenavir (solubilité 0,04 mg/l), le saquinavir et le saquinavir mésylate (solubilité 2,22 mg/ml) 15 et le ritonavir (presque insoluble dans l'eau).

A titre d'antiacides et d'inhibiteurs de la pompe à protons, on peut notamment citer l'oméprazole, le pantoprazole, le rabéprazole (ou pariprazole), la lansoprazole et le timoprazole.

20 A titre d'antiémétiques, on peut notamment citer la dompéridone, les antagonistes de la sérotonine ("setrons") tels que l'ondansetron, le granisetron et l'azasetron.

A titre de vitamines liposolubles, on peut notamment citer les vitamines A ou rétinol, D dont le calcitriol, E ou tocophérols, K ou ménadione.

25 Parmi les médicaments du système cardiovasculaire, on peut notamment citer les antagonistes de l'angiotensine II (sartans) tels que le valsartan, le losartan, l'irbésartan, le candesartan, le tasosartan, le telmisartan ; les α - et β -bloquants tels que le carvédilol, le celiprolol ; les inhibiteurs calciques (dihydropyridines) tels que le verapamil, le diltiazem, la nifédipine et la nitrendipine. On peut également citer d'autres composés, anti-hypertenseurs, tels que les peptides 30 inhibiteurs de la rénine, les dérivés d'oxazolidinone ou glycol peptides substitués par des restes aminés et/ou des noyaux hétérocycliques azolés ou thiazolés.

A titre d'antiagrégants plaquettaires, on peut notamment citer la ticlopidine et l'hydrogénosulfate de clopidogrel ; les anticoagulants coumariniques dont la warfarine et les composés du groupe de l'indan-dione, dont la phényl indandione.

5 A titre d'anticancéreux, on peut notamment citer le paclitaxel et le docétaxel qui sont des composés insolubles dans l'eau ; les extraits et alcaloïdes de *Vinca minor* tels que la vincristine, la vincaleucoblastine ou vinblastine, la vincamine et leurs dérivés ; les alcaloïdes d'*Ochrosia elliptica* dont l'ellipticine.

10 Parmi les extraits végétaux et leurs principes actifs isolés ou dérivés, on peut notamment citer les alcaloïdes tels que la yohimbine, les flavonoïdes dont la diosmine, la rutine et ses dérivés tels que la troxérutine ; les extraits de *Pygeum africanum* ou de *Serenoa repens*.

15 A titre d'immunosuppresseurs, on peut en particulier citer la ciclosporine et le tacrolimus.

20 Parmi les divers médicaments du système nerveux central, figurent les tranquillisants, les sédatifs, les hypnotiques et anesthésiques. A titre d'exemple, on peut citer les barbituriques tels que les thiobarbituriques ; les anxiolytiques tels que les benzodiazépines ; les antihistaminiques tels que la terfénadine, la loratadine, la desloratadine et la cétirizine ; les antidépresseurs tricycliques et sérotoninergiques tels que la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline et le citalopram.

Parmi les antimigraineux, on peut citer les composés du groupe des "triptans" sérotoninergiques tels que l'oxitriptan, le sumatriptan et l'almotriptan.

25 Parmi les antibiotiques, on peut notamment citer les céphalosporines de troisième génération telles que le céfixime trihydrate et le cefpodoxime proxétil ; les macrolides tels que l'azithromycine, la clarithromycine, la roxithromycine, la josamycine, la spiramycine ; les synergistines telles que la pristinamycine ; les quinolones et les quinoxalines, dont le carbadox.

30 Parmi les antiparasitaires on peut citer les antipaludiques tels que l'halofantrine, la mésfloquine, le proguanil, la pyriméthamine, les extraits d'*Artemisia spp* et les substances isolées de ces extraits et leurs dérivés tels que l'artémisine, l'artémisinine ; la série des avermectines, dont l'ivermectine pratiquement insoluble dans l'eau ; les anthelminthiques dérivés du benzimidazole à usage vétérinaire tels que

par exemple le tiabendazole, l'albendazole, le ménbendazole, le fenbendazole et le triclabendazole ; la classe des salicylanilides à usage vétérinaire, utilisés dans les fascioloses (douvicides) et autres parasitoses comprenant notamment le bromoxanide, le brotianide, le clioxanide, le closantel, l'oxyclozanide, le rafloxanide ainsi que le 5 dibromosalan et le tribromosalan.

Selon l'Invention, le ou les principes actifs sont de préférence choisis parmi les hypolipidémiants parmi lesquels le fénofibrate est tout particulièrement préféré, les hormones stéroïdiennes parmi lesquelles la progestérone est tout particulièrement préférée et les antifongiques parmi lesquels l'itraconazole est tout 10 particulièrement préféré.

Le ou les principes actifs représentent de préférence de 10 à 90 % en poids du poids total de la composition pharmaceutique, ces pourcentages étant bien évidemment modulés selon les besoins de la formulation eu égard aux doses efficaces du principe actif considéré.

15 Selon une forme de réalisation avantageuse de l'Invention, le principe actif micronisé se présente, avant son mélange avec les autres constituants de la présente composition pharmaceutique, sous la forme d'une poudre dont les particules ont une dimension homogène de taille inférieure ou égale à 45 µm et, si besoin, inférieure ou égale à 10 µm.

20 Ainsi qu'on l'a vu précédemment, la présence d'un agent tensioactif est l'une des caractéristiques essentielles de la composition pharmaceutique conforme à l'Invention.

Cet agent tensioactif est de préférence choisi parmi les composés présentant une valeur de la balance hydrophile-lipophile (HLB) élevée, de préférence 25 supérieure ou égale à 15. Parmi de tels agents tensioactifs, on peut en particulier citer le laurylsulfate de sodium (HLB 40), les poloxamers (HLB 16-29), les macrogol éthers d'alcools organiques (HLB 15-18), et les sucrose-esters d'acides organiques (HLB 15-16).

Selon un mode de réalisation préféré de l'Invention, l'agent 30 tensioactif est le laurylsulfate de sodium.

Le ou les agents tensioactifs utilisables dans la composition pharmaceutique conforme à l'Invention représentent de préférence de 1 à 10 % en

poids du poids total de ladite composition et encore plus préférentiellement de 1 à 2,5 % en poids.

Selon une forme de réalisation particulière de l'Invention, l'agent tensioactif se présente sous forme solide. Dans ce cas, il peut être co-micronisé avec le 5 principe actif. Les techniques de micronisation de principes actifs (en présence ou non d'un agent tensioactif solide) sont bien connues de l'homme de l'art et peuvent notamment être réalisées au moyen de broyeurs à jet d'air ou de broyeurs à jet liquide (Microfluidizer®). On peut notamment utiliser un principe actif co-micronisé avec du laurylsulfate de sodium.

10 Le rapport pondéral principe actif/agent tensioactif est de préférence compris entre 100/1 et 10/1. Dans une forme de réalisation particulièrement préférée de l'Invention, ce rapport pondéral est de 50.

15 Parmi les polymères cationiques insolubles dans l'eau à pH supérieur ou égal à 5 utilisables conformément à la présente Invention, on peut citer les polymères acryliques contenant un groupe amine tertiaire tels que les polymères de type méthacrylate aminoalkyle solubles en milieu acide, c'est à dire à pH inférieur à 5. Parmi ces polymères, on peut par exemple citer le terpolymère de poly(diméthylaminoéthyl)méthacrylate, de méthyl méthacrylate et de butyl méthacrylate et le terpolymère de poly(diéthylaminoéthyl)méthacrylate, de méthyl méthacrylate et de butyl méthacrylate.

20 Selon l'Invention, le polymère cationique préféré est un terpolymère de poly(diméthylaminoéthyl)méthacrylate, de méthyl méthacrylate et de butyl méthacrylate tel que celui vendu sous la dénomination Eudragit® E par la société Röhm Pharma.

25 Selon l'Invention, le ou les polymères cationiques insolubles représentent de préférence de 0,5 à 15 % en poids par rapport au poids total de la composition pharmaceutique et encore plus particulièrement de 3 à 10 %.

30 Par ailleurs, selon un mode de réalisation préféré de la composition pharmaceutique conforme à l'Invention, le rapport pondéral polymère cationique insoluble / principe actif est compris entre 1/5 et 1/20.

L'acide organique ou minéral présent dans la composition pharmaceutique conforme à l'Invention peut notamment être choisi parmi l'acide

citrique, l'acide succinique, l'acide fumarique, l'acide acétique, l'acide phosphorique, l'acide sulfurique et l'acide chlorhydrique.

L'utilisation d'acide succinique est particulièrement préférée selon l'Invention.

5 Cet acide organique ou minéral représente de préférence de 1 à 10 % en poids par rapport au poids total de la composition pharmaceutique conforme à l'Invention, et encore plus préférentiellement de 2 à 7 % en poids.

10 L'utilisation d'un acide organique ou minéral permet de créer un micro-pH favorisant la solubilisation du polymère cationique insoluble dans l'eau à pH supérieur ou égal à 5. En effet, le polymère devient soluble dans l'eau en formant un sel en présence de restes acides.

15 Selon une forme de réalisation préférée de l'Invention, le rapport pondéral acide organique ou minéral/polymère cationique insoluble dont dépend aussi, de façon surprenante, la dissolution du principe actif, est compris entre 6/1 et 0,25/1 et encore plus préférentiellement entre 2/1 et 0,5/1.

Par ailleurs, le ratio principe actif lipophile/acide minéral ou organique au sein de la composition pharmaceutique conforme à l'Invention est de préférence compris entre 1/1 et 30/1 et encore plus préférentiellement, il est égal à 15/1.

20 Une composition pharmaceutique particulièrement préférée selon l'Invention comprend (en poids par rapport au poids total de ladite composition) :

- 80 % environ de fénofibrate à titre de principe actif lipophile,
- 2 % environ d'agent tensioactif,
- 8 % environ d'un terpolymère de poly(diméthylaminoéthyl)-25 méthacrylate, de méthyl méthacrylate et de butyl méthacrylate (Eudragit E ®), et
- de 2,5 à 5 % environ d'un acide minéral ou organique, la teneur de 5 % environ étant particulièrement préférée.

30 La composition pharmaceutique conforme à l'Invention et telle que décrite de façon générale ci-dessus permet d'améliorer la dissolution des principes actifs lipophiles très peu solubles, voire insolubles dans l'eau, et en particulier celle du fénofibrate et d'accroître ainsi leur absorption intestinale. L'Invention fournit donc une composition

pharmaceutique comprenant un principe actif lipophile présentant, dans le cas particulier du fénofibrate, une dissolution d'au moins 50 % en 15 minutes, supérieure à 80 % en 30 minutes, supérieure à 85 % en 45 minutes et supérieure à 90 % en 60 minutes, telle que mesurée conformément à la méthode de la palette tournante à 75 tours/min selon la 5 Pharmacopée Européenne, dans un milieu de dissolution constitué de laurylsulfate de sodium 0,1 M en solution aqueuse portée à 37°C.

Sans vouloir être lié à une quelconque théorie, l'amélioration de la dissolution des principes actifs lipophiles et en particulier de celle du fénofibrate pourrait être facilitée par le micro-pH acide créé par l'acide organique ou minéral au 10 contact du polymère cationique insoluble dans l'eau, la dissolution de celui-ci entraînant une meilleure mouillabilité de l'agent tensioactif d'où une amélioration de la dissolution du principe actif.

La phase interne de la composition pharmaceutique conforme à l'Invention peut également renfermer, selon les besoins de la formulation, un ou 15 plusieurs excipients choisis parmi les agents diluants et les adjutants classiques de pulvérisation, de compression ou de lubrification connus de l'homme de l'art, à condition, toutefois, que la présence d'un tel excipient ne dénature pas le caractère homogène et monophasique de ladite phase interne.

La composition pharmaceutique conforme à la présente Invention et 20 telle que décrite précédemment peut être incorporée, parmi d'autres ingrédients de formulation, dans la mise en forme d'un produit fini médicamenteux. La forme pharmaceutique finale ainsi obtenue comporte, outre la composition pharmaceutique décrite ci-dessus, d'autres composants constituant une phase externe comprenant un ou plusieurs excipients.

Dans le cadre de la présente Invention, on entend par "phase 25 externe", tout revêtement présent sur la composition pharmaceutique telle que décrite précédemment, sur un produit semi-ouvré, sur le principe actif modifié ou sur un produit intermédiaire. Selon l'Invention, on entend par "produit semi-ouvré" ou par principe actif modifié ou encore par produit intermédiaire, toute composition 30 intermédiaire entre la matière première constituée par le principe actif lipophile micronisé et le produit fini. Ce dernier correspond au médicament sous une forme galénique achevée telle que comprimé, gélule ou encore sachet. Ce produit semi-ouvré

peut se présenter sous différentes formes physiques, en particulier atomisé ou granulé, avant d'être incorporé dans la forme galénique finale.

Cette phase externe peut notamment comprendre un ou plusieurs excipients classiques tels que ceux utilisés dans le domaine pharmaceutique et 5 chimiquement compatibles avec le principe actif mis en œuvre conformément à l'Invention.

Parmi de tels excipients, on peut notamment citer les agents diluants et/ou liants, les agents de désintégration, les charges, les pigments, les agents mouillants, les tampons, ainsi qu'un ou plusieurs adjuvants susceptibles de faciliter 10 l'écoulement des poudres tels que les agents d'écoulement ou lubrifiants (talc, silice, acide stéarique, le stéarate de magnésium et ses dérivés), couramment employés pour améliorer les caractéristiques rhéologiques des produits pulvérulents et leur mise en forme pharmaceutique finale (ensachage, répartition en gélules, compression).

Parmi les agents liants pouvant être utilisés dans la composition pharmaceutique conforme à l'Invention, on peut notamment citer les celluloses telles que la cellulose microcristalline, les dextrines, les maltodextrines, les cyclodextrines et leurs mélanges. Les agents liants facilitent les opérations de compressions nécessaires à l'obtention de comprimés et confèrent une dureté adéquate à ces derniers. Lorsqu'ils sont utilisés, ces agents liants représentent de préférence de 5 à 20 60% du poids total de la formulation galénique finale ou forme pharmaceutique.

Parmi les agents de désintégration pouvant être utilisés dans la composition pharmaceutique conforme à l'Invention, on peut notamment citer la carboxyméthylcellulose de sodium réticulée (croscarmellose sodique), l'amidon modifié tel que le carboxyméthyl amidon vendu par exemple sous la dénomination 25 Primogel® et leurs mélanges.

Parmi les agents d'écoulement ou lubrifiants pouvant être utilisés dans la composition pharmaceutique conforme à l'Invention, on peut notamment citer la silice colloïdale anhydre telle que le produit vendu sous la dénomination Aerosil®, le dioxyde de silice précipitée, le talc, le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le 30 polyéthylèneglycol (PEG), et leurs mélanges ; la silice colloïdale anhydre étant particulièrement préférée. Ces agents d'écoulement sont utilisés pour empêcher les composants des comprimés ou des granulés de former des agrégats au cours de la

préparation de ces comprimés ou granulés et pour réduire également les frictions pendant les opérations de compression. Lorsqu'ils sont utilisés, ils sont généralement présents dans des proportions comprises entre 0,1 et 3 % du poids total de la forme galénique finale.

5 La phase externe peut également renfermer un acide organique ou minéral tels ceux définis ci-dessus.

Lorsqu'elle est présente, la phase externe peut représenter jusqu'à 60 % en poids du poids total de la forme galénique finale, de préférence jusqu'à 85 %.

10 Selon un mode de réalisation préféré, la composition pharmaceutique selon la présente Invention se présente sous forme de comprimés.

Selon un autre mode de réalisation, la composition pharmaceutique selon la présente Invention se présente sous forme de granulés répartis en gélules.

La présente Invention a également pour objet un procédé de préparation d'une telle composition pharmaceutique comprenant les étapes suivantes :

15 a) le mélange d'au moins un principe actif lipophile solide et micronisé, d'au moins un agent tensioactif, d'au moins un polymère cationique insoluble dans l'eau à pH supérieur ou égal à 5 et d'au moins un acide organique ou minéral,

20 b) la granulation ou l'atomisation du mélange obtenu ci-dessus à l'étape a),

c) l'addition éventuelle d'une phase externe comprenant un ou plusieurs excipients, puis

d) la compression ou la répartition en gélules du mélange obtenu à l'issue de l'étape b) ou c) lorsque cette dernière est réalisée.

25 Selon une forme de réalisation particulière de l'Invention, le procédé conforme à la présente Invention peut comprendre en outre une étape préliminaire de co-micronisation du principe actif avec le ou les agents tensioactifs.

Selon une première variante du procédé conforme à l'Invention, l'étape b) est réalisée par granulation, de préférence en lit d'air fluidisé.

30 Selon cette première variante, le mélange des constituants lors de l'étape a) comprend de préférence les sous-étapes suivantes :

a1) la préparation d'une solution ou d'une suspension comprenant au moins un acide organique ou minéral et au moins un polymère cationique insoluble dans l'eau à pH supérieur ou égal à 5, dans un liquide de granulation,

5 a2) la pulvérisation du mélange préparé ci-dessus à l'étape a1) sur le principe actif micronisé et préalablement mélangé à l'agent tensioactif solide ou co-micronisé avec ledit principe actif, à une température compatible avec la stabilité physique des substances engagées dans la formulation, de préférence comprise entre 20 et 45°C °C, et tout particulièrement comprise entre 30 et 40°C,

10 a3) la récupération des granulés fluidisés ainsi obtenus,

a4) le calibrage, par exemple par tamisage, des granulés fluidisés,

a5) le séchage des granulés fluidisés.

Le liquide de granulation utilisé lors de la sous-étape a1) peut être choisi parmi l'eau, les solvants organiques et leurs mélanges en toutes proportions, ledit liquide pouvant être éventuellement additionné d'un tampon spécifié par les 15 Pharmacopées en vigueur, ledit tampon présentant alors de préférence un pH compris entre 2 et 5.

20 Selon une forme de réalisation préférée, le liquide de granulation est un solvant organique ou un mélange de solvants organiques aptes à permettre la dissolution du polymère cationique utilisé. A titre de tels solvants on peut notamment citer les alcools inférieurs tels que l'éthanol et le propanol, l'acétone et leurs mélanges.

Lorsque le polymère cationique est un terpolymère de poly(diméthylaminoéthyl)méthacrylate, de méthyl méthacrylate et de butyl méthacrylate (Eudragit® E), alors un liquide de granulation particulièrement préféré selon l'Invention est un mélange propanol/acétone, de préférence en proportions 60/40 (v/v).

25 Selon cette première variante, le ou les polymères cationiques et l'acide minéral ou organique utilisés représentent, dans leur ensemble, de préférence de 10 à 15 % en poids du poids total du liquide de granulation.

30 Lorsque l'agent tensioactif ne se présente pas sous la forme d'un co-micronisat avec le principe actif, ledit principe actif micronisé et l'agent tensioactif solide utilisés lors de l'étape a2) ci-dessus sont de préférence pré mélangés à l'aide d'un mélangeur à poudres tel qu'un mélangeur par retournement à cuve fixe ou mobile ou un mélangeur à outils mobiles tel qu'un mélangeur planétaire, à vis, à socs ou à rubans.

Selon une deuxième variante du procédé conforme à l'Invention, l'étape b) est réalisée par atomisation.

Selon cette deuxième variante, le mélange des constituants lors de l'étape a) comprend de préférence les sous-étapes suivantes :

5 a'1) la préparation d'une solution acide ou tampon contenant un acide minéral ou organique et une base forte, ladite solution présentant un pH inférieur à 5 et de préférence compris entre 2 et 5,

10 a'2) la préparation d'une suspension par addition à cette solution tampon d'au moins un principe actif lipophile solide et micronisé, d'au moins un agent tensioactif éventuellement co-micronisé avec ledit principe actif et d'au moins un polymère cationique insoluble dans l'eau à pH supérieur ou égal à 5, sous agitation,

a'3) l'atomisation de ladite suspension,

a'4) la récupération du produit atomisé.

15 Lors de l'étape a'1), la solution tampon peut notamment être constituée d'un mélange d'eau, d'acide succinique et de soude.

L'étape a'2) est de préférence réalisée sous agitation magnétique et homogénéisation pendant 10 à 15 minutes, à une vitesse comprise entre 8 000 et 10 000 tours/minute. Il doit être cependant bien entendu que la transposition d'échelle pour une production industrielle requiert l'adaptation en conséquence des paramètres 20 de durée et de vitesse de mélange puis d'homogénéisation, en fonction de l'équipement employé. Ces paramètres seront facilement ajustés par l'homme de l'art sans sortir du cadre ni de la portée de la présente Invention.

Selon une forme particulière de réalisation de cette deuxième variante, les étapes a'1) et a'2) peuvent être réalisées simultanément.

25 Lors de l'étape a'2) et selon une variante de ce procédé, une fraction des composants de la phase externe, lorsque celle-ci est utilisée, peut être introduite dans la suspension à atomiser.

30 L'atomisation, est un procédé bien connu de l'homme de l'art qui a longtemps été réservée au domaine de l'agroalimentaire. L'atomisation consiste à réduire un corps en fines particules, à partir de son état liquide. Il s'agit donc d'atomiser une solution ou une suspension d'un ou de plusieurs solides *via* une buse

ou un autre système (par exemple, disque tournant) et ensuite d'évaporer le solvant des gouttelettes formées.

Selon l'Invention, l'étape a'3) d'atomisation est de préférence réalisée à l'aide d'une buse bi-fluide, avec un débit compris entre 3 et 7 kg/h, de préférence 5 kg/h environ.

La nature de la poudre résultante est fonction de plusieurs variables, notamment la concentration initiale du soluté, la répartition de la taille des gouttelettes obtenues et le taux de solvant extrait.

D'une manière générale, les particules de poudre atomisée sont 10 homogènes, sphériques, de taille uniforme et de faible densité avec une dissolution rapide.

L'homogénéité de la taille des particules et leur forme sphérique donnent des poudres présentant un bon écoulement et donc directement compressibles.

15 Selon l'Invention l'étape d) de compression peut par exemple être réalisée par mélange à sec et compression directe, en présence ou non d'une phase externe telle que décrite précédemment.

Selon un mode de réalisation de l'Invention particulièrement avantageux, une forme pharmaceutique finale peut être préparée selon un procédé 20 comprenant les étapes suivantes :

- la préparation d'un produit semi-ouvré à base de fénofibrate sous forme atomisée, selon la deuxième variante du procédé tel que décrit ci-dessus,
- le mélange du produit atomisé avec une phase externe, et
- la compression dudit mélange ou sa répartition en gélules.

25 La forme pharmaceutique ainsi préparée permet d'améliorer la dissolution du fénofibrate et d'accroître ainsi son absorption intestinale. L'Invention fournit donc un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique sous forme de produit intermédiaire séché par atomisation comprenant un principe actif fénofibrate présentant une dissolution d'au moins 50 % en 15 minutes, supérieure à 80 % en 30 minutes, à 85 % 30 en 45 minutes et supérieure à 90 % en 60 minutes, telle que mesurée conformément à la méthode de la palette tournante à 75t/min selon la Pharmacopée Européenne, dans un

milieu de dissolution constitué de laurylsulfate de sodium 0,1 M en solution aqueuse portée à 37°C.

Outre les dispositions qui précèdent, l'Invention comprend encore d'autres dispositions qui ressortiront de la description qui va suivre, qui se réfère à des 5 exemples de préparation de compositions pharmaceutiques conformes à l'Invention à base de fénofibrate ainsi qu'à un exemple décrivant une étude comparant la vitesse de dissolution de compositions pharmaceutiques conformes à l'Invention à celle de la spécialité commerciale Lipanthyl® 160 mg.

Il doit être bien entendu toutefois que ces exemples sont donnés 10 uniquement à titre d'illustration de l'objet de l'Invention, dont ils ne constituent en aucune manière une limitation.

EXEMPLE 1 : PRÉPARATION DE COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES A BASE DE FÉNOFIBRATE PAR ATOMISATION

On prépare une solution tampon succinate pH 4,6 par mélange de 15 23,6 g d'acide succinique, 164 ml de soude 1 N dans de l'eau en quantité suffisante pour avoir 2 litres de solution tampon. A cette solution, on ajoute ensuite 8 g de laurylsulfate de sodium (LSNa).

On ajoute ensuite, sous agitation magnétique et homogénéisation pendant 10 minutes à 10 000 tours/min à l'aide d'un mélangeur/homogénéisateur 20 TURRAX®, 400 g de fénofibrate micronisé et 40 g d'un polymère insoluble dans l'eau à pH supérieur ou égal à 5 : copolymère cationique d'acide méthacrylique ayant un groupement diméthylaminoéthyl vendu sous la dénomination EUDRAGIT® E 100 ou EUDRAGIT® E PO.

On obtient une suspension qui est ensuite atomisée dans une 25 chambre d'atomisation équipée d'une buse bi-fluide avec un débit de 5 kg/h.

Le produit ainsi atomisé (fénofibrate modifié : 195 mg) est ensuite mélangé avec une phase externe dont la composition est indiquée dans le Tableau I ci-après :

Tableau I

Excipients (en mg)	FORMULATIONS				
	A	B	C	D	E
Cellulose microcristalline	200	200	200	225	225
Crospovidone	42	-	-	-	-
Croscarmellose sodique	-	42	42	42	-
Carboxyméthyl amidon sodique	-	-	-	-	42
PEG 6000	3	50	-	-	-
Stéarate de magnésium	50	-	50	25	25
Silice colloïdale anhydre	-	3	3	3	3

Le mélange ainsi obtenu est ensuite comprimé pour conduire à des formulations galéniques finales A à E sous forme de comprimés renfermant chacun 5 195 mg de fénofibrate modifié correspondant à 160 mg de fénofibrate.

EXEMPLE 2 : PRÉPARATION D'UNE FORMULATION PHARMACEUTIQUE A BASE DE FÉNOFIBRATE PAR GRANULATION LAF

A l'aide d'un mélangeur à poudre, on mélange 8 g de LSNa, 400 g de fénofibrate micronisé et 24 g d'acide succinique.

10 Ce mélange est ensuite granulé en lit d'air fluidisé en présence d'un polymère cationique insoluble dans l'eau à pH supérieur ou égal à 5 (Eudragit® E) à 12,5 g dans 100 g d'un mélange propanol/acétone 60/40 (v/v).

15 Le produit de granulation (fénofibrate modifié : 195 mg) est ensuite mélangé avec une phase externe dans les proportions indiquées ci-après dans le Tableau II, pour conduire à la formulation F :

Tableau II

Excipients (en mg)	Formulation F
Cellulose microcristalline	225
Carboxyméthyl amidon sodique	42
Stéarate de magnésium	25
Silice colloïdale anhydre	3

La formulation F est ensuite directement comprimée pour conduire à des comprimés F renfermant chacun 195 mg de fénofibrate modifié, correspondant à 160 mg de fénofibrate.

EXEMPLE 3 : Etude comparative des profils de dissolution des formulations A à

5 F comparativement à celui du Lipanthyl® 160 mg

Les comprimés commercialisés sous la dénomination Lipanthyl® 160 mg renferment 160 mg de fénofibrate micronisé ainsi qu'un mélange d'excipients composés de LSNa, de lactose monohydrate, de polyvidone, de cellulose microcristalline, de silice colloïdale anhydre, de crospovidone et de stéaryl fumarate 10 de sodium. Ces comprimés correspondent à la composition pharmaceutique telle que décrite également dans la demande de brevet FR-A-2 758 459.

Cette étude de dissolution consiste à mesurer la vitesse de dissolution des comprimés testés selon la méthode de la palette tournante, à 75 tours/min selon la Pharmacopée Européenne (4^{ème} édition, paragraphe 2.9.3.), dans un 15 milieu de dissolution constitué de LSNa 0,1 M à 37°C.

Pour chaque comprimé, la dissolution a été mesurée à 15, 30, 45 et 60 minutes.

Les résultats obtenus figurent dans le tableau III ci-après (les valeurs indiquées sont les moyennes de trois mesures des % de dissolution) :

20

Tableau III

FORMULATIONS	TEMPS (en minutes)			
	15	30	45	60
A	57	84	89	91
B	78	86	89	89
C	78	86	89	90
D	88	95	95	100
E	84	92	94	96
F	83	87	90	93
Lipanthyl® 160 mg	75	100	100	100

Ces résultats montrent que les formulations conformes à l'Invention permettent d'atteindre des taux de dissolution d'au moins 50 % en 15 minutes, supérieurs à 80 % en 30 minutes, à 85 % en 45 minutes et supérieurs à 90 % en 60 minutes.

Par conséquent, les formulations conformes à la présente Invention, tout en étant beaucoup plus simples et moins coûteuses à préparer que les compositions décrites dans la demande de brevet FR-A-2 758 459, permettent d'atteindre des taux de dissolution tout à fait satisfaisants et comparables à celui obtenu avec le Lipanthyl® 160 mg.

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique solide, destinée à l'administration par voie orale, caractérisée par le fait qu'elle contient au sein d'une seule et même phase (phase interne) :

5 - au moins un principe actif lipophile solide et micronisé,
 - au moins un agent tensioactif,
 - au moins un polymère cationique insoluble dans l'eau à pH supérieur ou égal à 5, et
 - au moins un acide organique ou minéral.

10 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le principe actif lipophile est choisi parmi les hypolipidémiants, les hormones stéroïdiennes, les antifongiques, les rétinoïdes, les anti-inflammatoires stéroïdiens, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les anti-rétroviraux, les inhibiteurs de protéases, les antiacides, les inhibiteurs de la pompe à protons, les antiémétiques, les vitamines liposolubles, les médicaments du système cardiovasculaire, les antiagrégants plaquettaires, les anticancéreux, certains extraits végétaux et leurs principes actifs isolés ou dérivés, les immunosuppresseurs, les médicaments du système nerveux central, les antimigraineux, les antibiotiques et les antiparasitaires.

20 3. Composition selon la revendication 2, caractérisée par le fait que les hypolipidémiants sont choisis parmi le 1-méthyléthyl ester de l'acide 2-(4-(4-chlorobenzoyl)phénoxy)-2-méthyl-propanoïque (fénofibrate), le bézafibrate, le ciprofibrate, le gemfibrozil, le probucol, le tiadénol, la simvastatine, la mévastatine, la lovastatine, l'atorvastatine, la pravastatine, la fluvastatine, la cerivastatine et le mélinamide.

25 4. Composition selon la revendication 2, caractérisée par le fait que les hormones stéroïdiennes sont choisies parmi citer les œstrogènes dérivés et esters de l'estradiol, la progestérone, le danazol, la testostérone et les esters et dérivés de testostérone, les anti-androgènes, les inhibiteurs de la 5 α -réductase, les inhibiteurs compétitifs de la testostérone, les dérivés de la quinazoline et les 30 agonistes/antagonistes non stéroïdiens des récepteurs œstrogéniques.

5. Composition selon la revendication 2, caractérisée par le fait que les antifongiques sont choisis parmi l'itraconazole, le miconazole, le kétoconazole, le fluconazole, la griséofulvine, l'amphotéricine B et la terbinafine.

6. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 précédentes, caractérisée par le fait que le principe actif lipophile est le fénofibrate, la progestérone ou l'itraconazole.

7. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le principe actif représente de 10 à 90 % en poids du poids total de la composition pharmaceutique.

10 8. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que l'agent tensioactif est choisi parmi les composés présentant une valeur de la balance hydrophile-lipophile (HLB) supérieure ou égale à 15.

15 9. Composition selon la revendication 8, caractérisée par le fait que l'agent tensioactif est choisi parmi le laurylsulfate de sodium (HLB 40), les poloxamers (HLB 16-29), les macrogol éthers d'alcools organiques (HLB 15-18), et les sucrose-esters d'acides organiques (HLB 15-16).

10. Composition selon la revendication 9, caractérisée par le fait que l'agent tensioactif est le laurylsulfate de sodium.

20 11. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que l'agent tensioactif représente de 1 à 10 % en poids du poids total de ladite composition.

25 12. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que l'agent tensioactif se présente sous forme solide.

13. Composition selon la revendication 12, caractérisée par le fait que l'agent tensioactif est co-micronisé avec le principe actif.

30 14. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le rapport pondéral principe actif/agent tensioactif est compris entre 100/1 et 10/1.

15. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que les polymères cationiques insolubles dans

l'eau à pH supérieur ou égal à 5 sont choisis parmi les polymères acryliques contenant un groupe amine tertiaire.

16. Composition selon la revendication 15, caractérisée par le fait que lesdits polymères sont choisis parmi les polymères de type méthacrylate aminoalkyle solubles à pH inférieur à 5.

17. Composition selon la revendication 16, caractérisée par le fait que lesdits polymères sont choisis parmi le terpolymère de poly(diméthylaminoéthyl)méthacrylate, de méthyl méthacrylate et de butyl méthacrylate et le terpolymère de poly(diéthylaminoéthyl)méthacrylate, de méthyl méthacrylate et de butyl méthacrylate.

18. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le ou les polymères cationiques insolubles dans l'eau à pH supérieur ou égal à 5 représentent de 0,5 à 15 % en poids par rapport au poids total de la composition pharmaceutique.

19. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le rapport pondéral polymère cationique insoluble dans l'eau à pH supérieur ou égal à 5 / principe actif est compris entre 1/5 et 1/20.

20. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que l'acide organique ou minéral est choisi parmi l'acide citrique, l'acide succinique, l'acide fumarique, l'acide acétique, l'acide phosphorique, l'acide sulfurique et l'acide chlorhydrique.

21. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que l'acide organique ou minéral représente de 1 à 10 % en poids par rapport au poids total de la composition.

22. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le rapport pondéral acide organique ou minéral/polymère cationique insoluble dans l'eau à pH supérieur ou égal à 5 est compris entre 6/1 et 0,25/1.

30 23. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le ratio principe actif lipophile/acide minéral ou organique est compris entre 1/1 et 30/1.

24. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle comprend, en poids par rapport au poids total de la composition :

- 80 % de fénofibrate à titre de principe actif lipophile,
- 2 % d'agent tensioactif,
- 8 % d'un terpolymère de poly(diméthylaminoéthyl)-méthacrylate, de méthyl méthacrylate et de butyl méthacrylate, et
- de 2,5 à 5 % d'un acide minéral ou organique.

25. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle renferme du fénofibrate à titre de principe actif lipophile et qu'elle présente une dissolution d'au moins 50 % en 15 minutes, supérieure à 80 % en 30 minutes, supérieure à 85 % en 45 minutes et supérieure à 90 % en 60 minutes, telle que mesurée conformément à la méthode de la palette tournante à 75 tours/min selon la Pharmacopée Européenne, dans un milieu de dissolution constitué de laurylsulfate de sodium 0,1 M en solution aqueuse portée à 37°C.

26. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que la phase interne renferme un ou plusieurs excipients choisis parmi les agents diluants et les adjuvants de pulvérisation, de compression ou de lubrification.

27. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle comprend en outre une phase externe comprenant un ou plusieurs excipients.

28. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 27, caractérisé par le fait qu'il comprend les étapes suivantes :

- a) le mélange d'au moins un principe actif lipophile solide et micronisé, d'au moins un agent tensioactif, d'au moins un polymère cationique insoluble dans l'eau à pH supérieur ou égal à 5 et d'au moins un acide organique ou minéral,
- b) la granulation ou l'atomisation du mélange obtenu ci-dessus à l'étape a),

c) l'addition éventuelle d'une phase externe comprenant un ou plusieurs excipients, puis

d) la compression ou la répartition en gélules du mélange obtenu à l'issue de l'étape b) ou c) lorsque cette dernière est réalisée.

5 29. Procédé selon la revendication 28, caractérisé par le fait qu'il comprend une étape préliminaire de co-micronisation du principe actif avec le ou les agents tensioactifs.

10 30. Procédé selon la revendication 28 ou 29, caractérisé par le fait que l'étape b) est réalisée par granulation et que le mélange des constituants lors de l'étape a) comprend les sous-étapes suivantes :

a1) la préparation d'une solution ou d'une suspension comprenant au moins acide organique ou minéral et au moins un polymère cationique insoluble dans l'eau à pH supérieur ou égal à 5, dans un liquide de granulation,

15 a2) la pulvérisation du mélange préparé ci-dessus à l'étape a1) sur le principe actif micronisé et préalablement mélangé à l'agent tensioactif solide ou co-micronisé avec ledit principe actif, à une température compatible avec la stabilité physique des substances engagées dans la formulation,

a3) la récupération des granulés fluidisés ainsi obtenus,

a4) le calibrage, des granulés fluidisés, et

20 a5) le séchage des granulés fluidisés.

31. Procédé selon la revendication 30, caractérisé par le fait que ledit polymère est un terpolymère de poly(diméthylaminoéthyl)méthacrylate, de méthyl méthacrylate et de butyl méthacrylate et que le liquide de granulation est un mélange propanol/acétone.

25 32. Procédé selon la revendication 28 ou 29, caractérisé par le fait que l'étape b) est réalisée par atomisation et que l'étape a) comprend les sous-étapes suivantes :

30 a'1) la préparation d'une solution acide ou tampon contenant un acide minéral ou organique et une base forte, ladite solution présentant un pH inférieur à 5,

a'2) la préparation d'une suspension, par addition à cette solution tampon, d'au moins un principe actif lipophile solide et micronisé, d'au moins un agent

tensioactif éventuellement co-micronisé avec ledit principe actif et d'au moins un polymère cationique insoluble dans l'eau à pH supérieur ou égal à 5, sous agitation,

- a'3) l'atomisation de ladite suspension,
- a'4) la récupération du produit atomisé.



INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

INPI
N° 11235*03

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.../2...

(À fournir dans le cas où les demandeurs et
les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 Q W / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif)	SGimF1066/10FR														
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	0207831														
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)															
COMPOSITION PHARMACEUTIQUE SOLIDE CONTENANT UN PRINCIPE ACTIF LIPOPHILE, SON PROCEDE DE PRÉPARATION.															
LE(S) DEMANDEUR(S) :															
CLL PHARMA NICE PREMIER - ARENAS 455 Promenade des Anglais F-06200 NICE															
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :															
<table border="1"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Nom</td> <td>ABOU CHACRA-VERNET</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td>Marie-Line</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td>Les Bergeronnettes 133 Avenue Ste Marguerite</td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td>0 6 2 0 0 NICE</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance (facultatif)</td> <td></td> </tr> </table>		<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	ABOU CHACRA-VERNET	Prénoms		Marie-Line	Adresse	Rue	Les Bergeronnettes 133 Avenue Ste Marguerite	Code postal et ville	0 6 2 0 0 NICE	Société d'appartenance (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	ABOU CHACRA-VERNET													
Prénoms		Marie-Line													
Adresse	Rue	Les Bergeronnettes 133 Avenue Ste Marguerite													
	Code postal et ville	0 6 2 0 0 NICE													
Société d'appartenance (facultatif)															
<table border="1"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Nom</td> <td>ZAKARIAN</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td>Noël</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td>22, Avenue Charles Fabry</td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td>1 3 0 0 9 MARSEILLE</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance (facultatif)</td> <td></td> </tr> </table>		<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	ZAKARIAN	Prénoms		Noël	Adresse	Rue	22, Avenue Charles Fabry	Code postal et ville	1 3 0 0 9 MARSEILLE	Société d'appartenance (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	ZAKARIAN													
Prénoms		Noël													
Adresse	Rue	22, Avenue Charles Fabry													
	Code postal et ville	1 3 0 0 9 MARSEILLE													
Société d'appartenance (facultatif)															
<table border="1"> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Nom</td> <td>TOSELLI</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Prénoms</td> <td>Dominique</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Adresse</td> <td>Rue</td> <td>4 bis, Boulevard Dubouchage</td> </tr> <tr> <td>Code postal et ville</td> <td>0 6 0 0 0 NICE</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Société d'appartenance (facultatif)</td> <td></td> </tr> </table>		<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	TOSELLI	Prénoms		Dominique	Adresse	Rue	4 bis, Boulevard Dubouchage	Code postal et ville	0 6 0 0 0 NICE	Société d'appartenance (facultatif)		
<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	TOSELLI													
Prénoms		Dominique													
Adresse	Rue	4 bis, Boulevard Dubouchage													
	Code postal et ville	0 6 0 0 0 NICE													
Société d'appartenance (facultatif)															
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivie du nombre de pages.															
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)															
Sophie GOULARD N°02-0503 															

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2.../2...

INV

(À fournir dans le cas où les demandeurs et
les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB J13 @ W / 270601

Vos références pour ce dossier (facultatif)		SGimF1066/10FR
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02-07831
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
COMPOSITION PHARMACEUTIQUE SOLIDE CONTENANT UN PRINCIPE ACTIF LIPOPHILE, SON PROCEDE DE PRÉPARATION.		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
<p>CLL PHARMA NICE PREMIER - ARENAS 455 Promenade des Anglais F-06200 NICE</p>		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
1 Nom		GIMET
Prénoms		René
Adresse	Rue	1713 routes de Cannes
	Code postal et ville	10 6 5 6 0 VALBONNE
Société d'appartenance (facultatif)		
2 Nom		LARUELLE
Prénoms		Claude
Adresse	Rue	18, Avenue Bellevue
	Code postal et ville	10 6 2 7 0 VILLENEUVE-LOUBET
Société d'appartenance (facultatif)		
3 Nom		
Prénoms		
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		
Sophie GOULARD N°02-0503		